

Резолюция Совета экспертов: «Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексном лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза и активного псориатического артрита»

Для ссылки: Резолюция Совета экспертов: «Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексном лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза и активного псориатического артрита». Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):332-334.

RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS ON «THE PLACE OF PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITOR IN THE COMBINATION TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE PSORIASIS AND ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS»

For reference: Resolution of the Council of Experts on «The place of phosphodiesterase-4 inhibitor in the combination treatment of moderate to severe psoriasis and active psoriatic arthritis». Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):332-334 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-332-334>

11 мая 2017 г. в Санкт-Петербурге состоялся междисциплинарный Совет экспертов в области дерматологии и ревматологии под председательством главного ревматолога Российской Федерации, президента Ассоциации ревматологов России, академика РАН, профессора, д.м.н. Е.Л. Насонова и вице-президента ассоциации ревматологов России, главного ревматолога Северо-Западного федерального округа, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, президента СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессора, д.м.н. В.И. Мазурова.

Состав участников Совета экспертов: Абдулганиева Д.И. (Казань), Беляева И.Б. (Санкт-Петербург), Василенко А.А. (Великий Новгород), Везикова Н.Н. (Петрозаводск), Дубиков А.И. (Владивосток), Жилиев Е.В. (Москва), Иливанова Е.П. (Ленинградская область), Инамова О.В. (Санкт-Петербург), Куликов А.И. (Ростов-на-Дону), Куликов А.Ю. (Москва), Коротаева Т.В. (Москва), Лиля А.М. (Санкт-Петербург), Марусенко И.М. (Петрозаводск), Меньшикова Л.В. (Иркутск), Малинина И.П. (Калининград), Несмеянова О.Б. (Челябинск), Петров А.В. (Симферополь), Петрова М.С. (Санкт-Петербург), Самигуллина Р.Р. (Санкт-Петербург), Тыренко В.В. (Санкт-Петербург), Хобейш М.М. (Санкт-Петербург), Шостак Н.Н. (Санкт-Петербург).

По данным разных авторов, псориатический артрит (ПсА) в общей популяции выявляется в 1–3% случаев. Распространенность ПсА среди больных псориазом варьирует от 7 до 40%. По результатам государственного статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 341 339 человек с диагнозом псориаз и 18 545 человек с диагнозом ПсА, из них 3695 — с диагнозом, установленным впервые в жизни. Из числа зарегистрированных больных с диагнозом ПсА на долю лиц в возрастной категории от 18 лет и старше приходится 97%, что в абсолютных числах составляет 18 069 человек.

Для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза в настоящее время рекомендованы системные средства (циклоsporин, метотрексат, производные ацитретина, системная фотохимиотерапия). В случае неэффективности, непереносимости стандартной системной небиологической терапии, а также при наличии сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной небиологической терапии, рекомендованы к применению генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб, секукинумаб.

К основным группам препаратов, применяемых для лечения ПсА на территории России, относятся нестероидные противовоспалительные средства, внутрисуставные глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные пре-

параты (БПВП). При неэффективности или непереносимости БПВП используются ГИБП: группа ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и группа ингибиторов интерлейкинов (ИЛ12/23 и ИЛ17).

При доказанной эффективности ГИБП в лечении псориаза и ПсА применение препаратов данной группы имеет ряд ограничений: выработка антител на вводимый препарат, что может повлечь за собой снижение эффекта от проводимой терапии; риск возникновения инфекционных заболеваний, реакции гиперчувствительности, в особенности при парентеральном введении препаратов и др. Вышеперечисленные ограничения применения существующих методов терапии определяют необходимость создания новых эффективных и безопасных препаратов.

В России в 2016 г. был зарегистрирован препарат для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени и активного ПсА — апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4). Данный препарат не является представителем класса стандартных БПВП или ГИБП. Апремиласт относится к новому классу малых молекул, или таргетных синтетических базисных противовоспалительных средств (тсБПВП), и обладает рядом особенностей практического применения, что обуславливает актуальность определения места данного лекарственного средства в алгоритме терапии псориаза и ПсА.

Целью Совета Экспертов являлось рассмотрение результатов опыта применения апремиласта в рамках клинических испытаний, а также российских и зарубежных рекомендаций по ведению больных псориазом и ПсА для определения места препарата в терапии данных заболеваний и разработки рекомендаций для практического применения препарата.

Апремиласт обладает принципиально новым механизмом действия по сравнению с зарегистрированными препаратами для лечения псориаза и ПсА. Апремиласт специфически ингибирует ФДЭ4 внутри клеток, участвующих в процессе воспаления. При угнетении ФДЭ4 возрастает количество циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в свою очередь ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и других провоспалительных факторов, а также повышения уровней противовоспалительных цитокинов, например ИЛ10.

В международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ESTEEM 1–2 и PALACE 1–4, в которых участвовали в том числе и российские исследователи, было показано, что апремиласт эффективен в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, в том числе его проблемных форм (псориаза ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенного псориаза) и ПсА. При ПсА апремиласт показал эффективность в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, псориаза, а также достоверно повышал физическую активность пациентов и улучшал качество жизни больных. По результатам исследований было продемонстрировано, что пероральной прием 30 мг апремиласта 2 раза в день позволяет достичь улучшения ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 соответственно у 61,3; 30,7; 12; 35,4% пациентов через 1 год терапии и у 66,5; 37,3; 21,0; 49,4% пациентов через 2 года терапии. Опубликованные данные о результатах лечения апремиластом свидетельствуют о том, что эффективность терапии оставалась стабильной течение 4 лет в рамках РКИ. Согласно систематическому анализу, эффективность апремиласта в лечении ПсА сопоставима с эффективностью ингибиторов ФНО α через 24 нед терапии. Результаты прямого сравнительного исследования апремиласта и этанерцепта в лечении псориаза также свидетельствуют о сопоставимой эффективности данных препаратов: через 16 нед терапии ответ PASI75 был достигнут у 11,9% в группе плацебо, у 39,8 и 48,2% пациентов в группах получавших соответственно апремиласт и этанерцепт. В рамках клинических исследований было показано, что апремиласт эффективен как у пациентов, которые ранее не получали ГИБП, так и у пациентов, у которых предшествующая терапия биологическими препаратами и/или БПВП была неэффективной.

Наиболее частыми неблагоприятными реакциями терапии апремиластом были диарея и тошнота, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Сводный анализ данных по пациентам, принимавшим апремиласт в исследованиях ESTEEM и PALACE в течение 3 лет (1905 пациентов, 527 пациенто-лет), показал, что частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций, злокачественных новообразований и тяжелых инфекций (на 100 пациенто-лет терапии) в группе пациентов, получавших апремиласт, была сопоставима с группой плацебо в течение плацебоконтролируемого пе-

риода (16 нед) и сохранялась на низком уровне при длительном лечении (данные представлены до 156-й недели терапии). В РКИ не сообщалось о случаях тяжелых оппортунистических инфекций, активации латентного туберкулеза, значимом отклонении лабораторных показателей. Апремиласт не относится к классу ГИБП, что определяет ряд особенностей клинического применения препарата: отсутствие иммуногенности и, соответственно, «феномена ускользания эффекта» терапии, низкий риск развития серьезных инфекций, пероральный прием препарата. Назначение апремиласта не требует проведения специального лабораторного мониторинга.

Важно отметить, что на территории Российской Федерации в исследованиях PALACE 1–3 (NCT01172938, NCT01212757, NCT01212770, ClinicalTrials.gov) приняли участие центры из следующих городов: Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Казани, Новосибирска, Пензы, Кемерово, Ярославля, Нижнего Новгорода, Воронежа, Смоленска, Владимира, Рязани. В РКИ было включено 126 пациентов в России, при этом общее число пациентов в вышеуказанных исследованиях составило 1493. Пациенты получали апремиласт в дозе 20 мг 2 раза в день (n=32) или 30 мг 2 раза в день (n=48) либо плацебо, с последующим переходом на терапию апремиластом (n=46). «Заслепленный» период исследования продолжался до 52-й недели терапии, общая длительность терапии в рамках исследования составила 5 лет. На Совете экспертов были рассмотрены данные до 208-й недели терапии. Ретроспективный анализ результатов, полученных в российской когорте пациентов, показал, что в целом по исходным характеристикам пациенты, участвовавшие в исследованиях в России, соответствовали общей когорте пациентов в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3. Обращает на себя внимание тот факт, что частота мутлирующего артрита в российской группе пациентов (21%) была выше, чем в общей популяции пациентов (1%), при этом число больных с олигоартритом было ниже (8% пациентов – в России, 29% пациентов – в общей популяции). Почти в половине случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом (47% больных), а также наличие дактилита – у 49% пациентов и энтезитов – у 68% пациентов. У больных со спондилитом среднее значение BASDAI составляло 6,8, что соответствует высокой активности спондилита. Среднее число болезненных и припухших суставов составляло соответственно 22 и 14 на момент включения в исследования. Распространенность поражения кожи у 68 (54%) больных была $\geq 3\%$. Несмотря на наличие некоторых отличий по характеристикам включенных в РКИ пациентов в России и общей когорте, эффективность апремиласта в когорте российских пациентов полностью соответствует эффективности, продемонстрированной в общей популяции пациентов в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3. На фоне терапии апремиластом в российской когорте отмечалось клиническое улучшение симптомов ПсА к 16-й неделе, при этом клинический ответ улучшался в течение первого года терапии: на 52-й неделе в группе пациентов, получавших 30 мг апремиласта 2 раза в день, ответ ACR20, ACR50 и ACR70 был достигнут у 55,2; 26,9 и 14,9% пациентов соответственно. Стабильный клинический ответ на терапию апремиластом сохранялся в течение 4 лет терапии. На 208-й неделе доля достигших ответа ACR20, ACR50 и ACR70 составляла соответственно 68,0; 44,9

и 22%. Неблагоприятные реакции, отмеченные как в плацебоконтролируемом периоде, так и на более поздних этапах наблюдения в исследованиях PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 в российской когорте пациентов, соответствовали международным данным. В целом в РКИ апремиласт показал долгосрочную эффективность и благоприятный профиль безопасности в лечении ПсА как в общей популяции пациентов, так и в российской когорте больных.

В 2015 г. апремиласт был включен в международные рекомендации по лечению псориаза и ПсА — GRAPPA, EULAR, NICE и др. С учетом положительного опыта применения препарата в рамках клинических исследований, в том числе на территории Российской Федерации, а также на основании международных рекомендаций апремиласт был включен в Российские федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и ПсА. В соответствии с рекомендациями, апремиласт может быть назначен пациентам при неэффективности или непереносимости БПВП либо при наличии противопоказаний к их применению. Кроме того, апремиласт может быть альтернативной терапевтической опцией у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ГИБП. Важно отметить, что своевременное назначение таргетной терапии пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА позволяет снизить активность воспалительного процесса, увеличить функциональную активность суставов, предотвратить повреждение суставных поверхностей и, в целом, не только улучшить качество жизни пациента, но и отдалить наступление инвалидности.

В рамках клинико-экономического анализа эффективности препарата апремиласт в лечении псориатического артрита в России в сравнении с препаратами, включенными в стандарты, клинические рекомендации, перечни жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (ОНЛС) и занимающими лидирующее положение на рынке (адалимумаб, устекинумаб и инфликсимаб), с целью расчета максимального эффекта применения апремиласта в рамках программы государственных гарантий были получены следующие результаты:

1. Расчет исходя из коммерческой цены на апремиласт и зарегистрированных в госреестре цен на препараты сравнения: стоимость курса терапии лекарственным препаратом апремиласт за весь период исследования (2 года), на 18% ниже стоимости лечения препаратом устекинумаб, на 33% ниже стоимости инфликсимаба и сопоставима по стоимости с адалимумабом.

2. Расчет исходя из проектной цены апремиласта для включения в Перечень ЖНВЛП: стоимость курса терапии лекарственным препаратом апремиласт за весь период исследования (2 года), в среднем на 26% ниже стоимости лечения препаратами сравнения: устекинумабом, адалимумабом и инфликсимабом. Применение апремиласта приводит к снижению общих прямых затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 28% по сравнению с использованием таких лекарственных средств, как устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, при переключении 1000 пациентов, а также на 21; 15; 42% при переключении одного пациента с терапии лекарственными средствами устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб соответственно. В денежном выражении экономия средств составляет 558 544 741 рубль.

Совет экспертов постановил:

1. Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, является представителем нового класса малых молекул, или тсБПВП, в лечении псориаза и ПсА. В ходе международных РКИ было показано, что апремиласт эффективен в лечении различных проявлений ПсА (периферического артрита, энтезита, дактилита, спондилита), а также среднетяжелого, тяжелого бляшечного псориаза, в том числе псориаза проблемных локализаций. Для апремиласта характерно благоприятное соотношение риск/польза при длительном применении: стабильный эффект терапии, отсутствие иммуногенности, признаков гепато- и кардиотоксичности, низкий риск развития серьезных инфекций.

2. Апремиласт продемонстрировал сходную краткосрочную и долгосрочную (в течение 5 лет) эффективность и безопасность в российский когорте пациентов с ПсА, включенных в международные РКИ.

3. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ПсА, апремиласт рекомендуется больным с высокой активностью периферического артрита, энтезита и дактилита при неэффективности/непереносимости предшествующей терапии синтетическими БПВП (сБПВП) или с противопоказаниями к назначению сБПВП, а также с неэффективностью/непереносимостью ГИБП или противопоказаниями к назначению ГИБП.

4. Совет экспертов рекомендует включить апремиласт в Перечни ЖНВЛП и ОНЛС для лечения активного псориатического артрита, а также среднетяжелого, тяжелого псориаза у пациентов старше 18 лет.